

10/511319  
Res'd PCTO 15 OCT 2004

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/05124

22.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 4月25日

出願番号

Application Number:

特願2002-124311

[ST.10/C]:

[JP2002-124311]

出願人

Applicant(s):

住友製薬株式会社

REC'D 13 JUN 2003

WFO

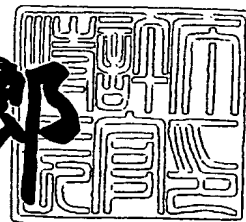
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3038991

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 132953

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/26

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

    【氏名】 坂 仁志

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 住友製薬株式会社内

    【氏名】 村岡 正実

【特許出願人】

    【識別番号】 000183370

    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100107629

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 中村 敏夫

    【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 056546

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9710701

【ブルーフの要否】 要

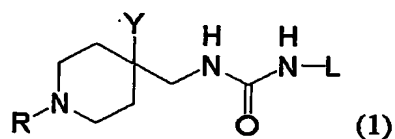
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1) :

【化 1】



〔式中、Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。〕

Yはアリール基または置換アリール基を表す。

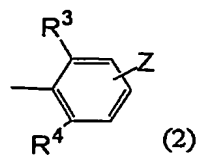
Rは、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、置換芳香族基、または式： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$  ( $\text{R}^2$ は、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。)で表される基を表す。)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 Yがフェニル基または置換フェニル基である、請求項 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3】 Lが置換フェニル基である、請求項 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 4】 Lが式 (2) :

【化 2】



〔式中、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ独立して置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。〕

乙は水素原子、水酸基、低級アルキルスルホンアミド基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、または低級アルキルアミノ基を表す。]

で表される基である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項5】 Rが芳香族基または置換芳香族基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項6】 Rが置換フェニル基である、請求項5記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項7】 Yが置換されたフェニル基であって、該置換基が1または複数、同一または異なって、式： $-O-E-A$  {式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基を表すか、または式： $-NR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^6$ および $R^7$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$  ( $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。)、式： $-C(=O)NR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は前記と同じ意味を表す。)、または式： $-NHC(=O)R^9$  ( $R^9$ はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。)で表

される基を表す。) で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】 Y 上の式： $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、E が炭素原子数 1～4 のアルキレン基である、請求項 7 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 9】 Y 上の式： $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、A が水素原子もしくは水酸基である、請求項 8 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】 Z が水素原子もしくはアミノ基である、請求項 9 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 11】  $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ独立して無置換の低級アルキル基である、請求項 10 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 12】 R が置換されたフェニル基であって、該置換基が 1 または複数、同一または異なって、式： $-O-E-A$  { 式中、O は酸素原子を表し、E は不飽和結合を含んでもよい炭素原子数 1～8 の 2 価の炭化水素基を表し、A は、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式： $-NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または  $R^6$  および  $R^7$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^8-$  ( $R^8$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。) を 1 個、または酸素原

子 1 個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基を表す。) もしくは式:  $-C(=O)NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。} で表される基である、請求項 1 1 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】 R 上の式:  $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、E が炭素原子数 1 ~ 4 のアルキレン基である、請求項 1 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】 R 上の式:  $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、A が水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、または式:  $-NR^6R^7$  もしくは式:  $-C(=O)NR^6R^7$  で表される基である、請求項 1 3 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】 R 上の式:  $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、A が水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、または式:  $-NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子もしくは低級アルキル基を表す) で表される基である、請求項 1 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】  $R^3$  および  $R^4$  がイソプロピル基である、請求項 1 5 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】 請求項 1 から 1 6 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシル CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

【請求項 1 8】 請求項 1 から 1 6 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アシル-C o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用な化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩及びそれらの用途に関する。

# 【 0 0 0 2 】

## 【従来の技術】

先進国における死因の上位を占める脳卒中等の脳血管障害、心筋梗塞などは、いずれも動脈硬化を基礎疾患として発症する。疫学調査の結果から、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、同疾患の予防・治療には、現在主に血中コレステロールを低下させる抗高脂血症薬が用いられているが、効果の点で決定的なものはない。近年、動脈硬化症の病巣においてマクロファージ由来の細胞がコレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に蓄積し、泡沫化していることが観察され、病変の進展に深くかかわっていることが明らかとなって来た (Arteriosclerosis 10, 164~177, 1990)。また、動脈硬化病変部位の血管壁の A C A T 活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている (Biochem. Biophys. Acta 617, 458-471, 1980)。従って、コレステロールのエステル化酵素である A C A T の阻害剤は、マクロファージの泡沫化を抑制し、病変部位でのコレステロールエステルの蓄積を抑制することにより、動脈硬化病変の形成あるいは進展を抑制することができる。

# 【 0 0 0 3 】

一方、食物中のコレステロールは腸上皮細胞において遊離の形で吸収された後、A C A T によりエステル化されカイロミクロンの形で血液中に放出される。従って、A C A T の阻害剤は、食物中コレステロールの腸管吸収を抑制し、さらに腸管へ放出されたコレステロールの再吸収をも抑制し、血中コレステロールを低下させる (J. Lipid. Research, 34, 279-294, 1993)。

公開特許公報平成 2 年第 6456 号、公開特許公報平成 2 年第 6457 号、および E P 0 293880 は、A C A T 阻害活性のあるフェニルウレア誘導体を開示しているが、いずれも本発明化合物とはその化学構造を異にする。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、ACAT阻害活性を有し、高脂血症や動脈硬化等の治療薬として有用な化合物を提供することにある。

【0005】

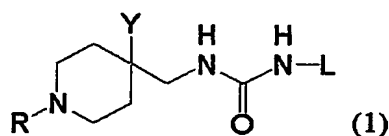
【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ね、ピペリジン誘導体である下記式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩が強力なACAT阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明の化合物は、上記に開示されている公知の化合物とは構造を異にする新規化合物である。

即ち、本発明は以下のものに関する。

〔1〕 式(1)：

【化3】



〔式中、Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。〕

Yはアリール基または置換アリール基を表す。

Rは、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、置換芳香族基、または式： $-C(=O)R^2$  ( $R^2$ は、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。)で表される基を表す。〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

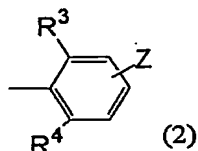
〔2〕 Yがフェニル基または置換フェニル基である、〔1〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。



〔3〕 Lが置換フェニル基である、〔2〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔4〕 Lが式(2)：

【化4】



〔式中、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。

Zは水素原子、水酸基、低級アルキルスルホンアミド基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を表す。〕

で表される基である、〔3〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔5〕 Rが芳香族基または置換芳香族基である、〔4〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔6〕 Rが置換フェニル基である、〔5〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔7〕 Yが置換されたフェニル基であって、該置換基が1または複数、同一または異なって、式： $-O-E-A$  (式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基を表すか、または式： $-NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は互いに独立して、水素原子、

低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^6$ および $R^7$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$  ( $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。)、式： $-C(=O)NR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は前記と同じ意味を表す。)、または式： $-NHC(=O)R^9$  ( $R^9$ はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。)で表される基を表す。)で表される基である、〔6〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔8〕 Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Eが炭素原子数1～4のアルキレン基である、〔7〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔9〕 Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子もしくは水酸基である、〔8〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔10〕 Zが水素原子もしくはアミノ基である、〔9〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔11〕  $R^3$ および $R^4$ がそれぞれ独立して無置換の低級アルキル基である、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔12〕 Rが置換されたフェニル基であって、該置換基が1または複数、同一または異なって、式： $-O-E-A$  {式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベン

ゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式： $-NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または  $R^6$  および  $R^7$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^8-$  ( $R^8$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。) もしくは式： $-C(=O)NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。) で表される基である、〔11〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔13〕 R上の式： $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Eが炭素原子数1～4のアルキレン基である、〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔14〕 R上の式： $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、または式： $-NR^6R^7$  もしくは式： $-C(=O)NR^6R^7$  で表される基である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔15〕 R上の式： $-O-E-A$  で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、または式： $-NR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子もしくは低級アルキル基を表す) で表される基である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔16〕  $R^3$  および  $R^4$  がイソプロピル基である、〔15〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔17〕 〔1〕 から〔16〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する  
 アシルC o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

〔18〕 〔1〕 から〔16〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する  
 高脂血症または動脈硬化治療剤。

#### 【0006】

本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部である場合にも該当する。

#### 【0007】

アルキル基または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘプチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。

#### 【0008】

アルケニル基、または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。

#### 【0009】

アルキニル基、または置換アルキニル基のアルキニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数3～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。

## 【0010】

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。

## 【0011】

ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

## 【0012】

シクロアルキル基または置換シクロアルキル基のシクロアルキル基部分としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

## 【0013】

置換シクロアルキル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

## 【0014】

本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げることができる。低級アルキル基部分の置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

## 【0015】

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

## 【0016】

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

## 【0017】

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル等が挙げられる。

## 【0018】

置換芳香族基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキル

アミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、式： $-O-E-A$ （式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式： $-NR^6R^7$ （ $R^6$ および $R^7$ は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^6$ および $R^7$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ （ $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。）もしくは式： $-C(=O)NR^6R^7$ （ $R^6$ および $R^7$ は前記と同じ意味を表す。）で表される基を表す。）で表される基等が挙げられる。

## 【0019】

不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、またはヘキサメチレン等のアルキレン基、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン基、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン等のアルキニレン基が挙げられる。これらの基は直鎖であっても分枝していてもよい。

## 【0020】

アラルキル基としては、前記アリール基が置換したアルキル基が挙げられる。

## 【0021】

$R^6$  および  $R^7$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^8-$  を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基として具体的には、1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

## 【0022】

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

## 【0023】

Yにおける好ましい基としては、例えば、置換フェニル基が挙げられ、更に好ましい基としては、低級アルコキシ基置換フェニル基が挙げられる。

## 【0024】

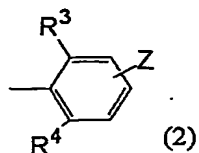
Rにおける好ましい基としては、置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。更に好ましい基としては置換フェニル基が挙げられる。

## 【0025】

Lにおける好ましい基としては、式(2)：



【化 5】



で表される基が挙げられる。

【0 0 2 6】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の好ましい基としては無置換の低級アルキル基が挙げられ、更に好ましい基としてはイソプロピル基が挙げられる。

【0 0 2 7】

Z の好ましい基としては、水素原子、水酸基、およびアミノ基が挙げられ、更に好ましい基としてはアミノ基が挙げられる。

【0 0 2 8】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式 (1) で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシアミンになった化合物が挙げられる。また、例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数 1～6 のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルメトキシカルボニル

ルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素原子数 1～6）アルコキシカルボニル基が挙げられる。

#### 【 0 0 2 9 】

薬学的に許容される塩としては、酸付加塩が挙げられ、酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸などの無機酸または、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

#### 【 0 0 3 0 】

本発明化合物は不斉炭素原子を含み立体異性体が存在するが、本発明化合物には各異性体の混合物や単離されたものを含む。

#### 【 0 0 3 1 】

また、上記の化合物は遊離体、塩、水和物など何れであってもよい。

#### 【 0 0 3 2 】

前記式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。また、坐剤の形で直腸投与することもできる。更に通常用いられる投与形態、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、シロップ剤、懸濁液等の形で経口的に投与することができる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し 0.1～100 mg を 1 回または数回（例えば 2～4 回）に分けて投与することができる。経口投与する場合は、1 日 0.1～1000 mg（好ましくは 1～400 mg）を 1 日 1 回または数回（例えば 2～4 回）に分けて投与することができる。

## 【0033】

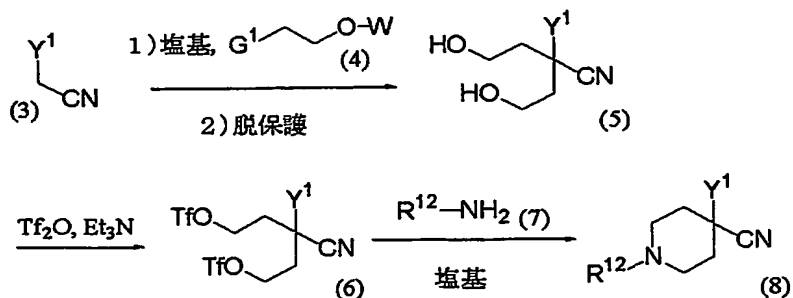
本発明化合物は例えば以下の方法で合成できる。なお、以下の各反応に於いて原料化合物が置換基としてアミノ基などの反応性基を有する場合は、これらを必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより好適に反応を実施できる。保護および脱保護の方法としては、文献（例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC. : New York (1999)）に記載されている方法で行うことができる。

## 【0034】

(A) 1 位に  $R^{12}$  で表されるアルキル基等が置換した 1, 4-ジ置換-ピペリジン-4-カルボニトリルは、例えば以下のようにして合成することができる。ここで、 $R^{12}$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。置換シクロアルキルの置換基としては、例えば低級アルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。置換芳香族基の置換基としては例えばフッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のフッ素原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。

## 【化 6】



(式中、 $Y^1$  はアリール基または置換アリール基を表し、置換基としては例えば

フッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のフッ素原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。 $G^1$ は脱離基を表す。 $W$ は水酸基の保護基を表す。 $Tf$ はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。 $R^{12}$ は前記と同じ意味を表す。)

## 【0035】

式(3)で表される化合物と2～3モル当量の式(4)で表される化合物を2～3モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで水酸基の保護基を脱保護することにより、式(5)で表される化合物を得ることができる。

$G^1$ で表される脱離基としては塩素原子、臭素原子等が用いられる。

水酸基の保護基としては反応を妨げない限り、何れの保護基でも良いが、*tert*-ブチルジメチルシリル基等のシリル基が適している。

上記反応は通常溶媒中で行うが、溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルスルホキド等を用いることができる。

脱保護は例えば、例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)に記載されている方法で行うことができる。

## 【0036】

式(5)で表される化合物を溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ にて2～5モル当量の塩基存在下、2～5モル当量の無水トリフルオロメタンスルホン酸を反応させ、式(6)で表される化合物とし、ついで通常単離することなく、1～3モル当量の式(7)で表される化合物および1～3モル当量の塩基を加えることにより、式(8)で表される化合物を得ることができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒が用いら

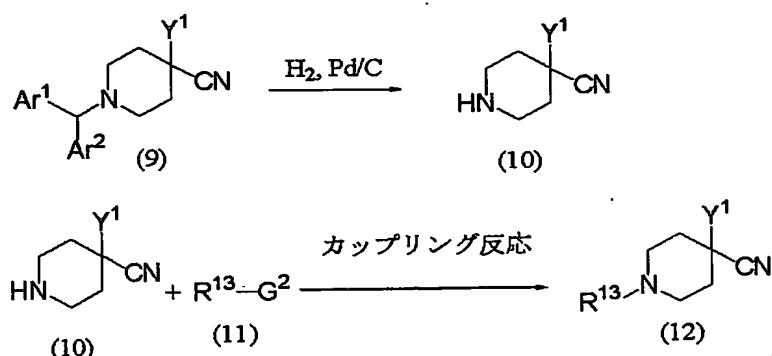
れる。

塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミンが好適である。

【0037】

(B) 1位が無置換の4置換-4-ピペリジン-4-カルボニトリル、および1位に $R^{13}$ で表される芳香族基または置換芳香族基が置換した1,4-ジ置換-ピペリジン-4-カルボニトリルは、例えば以下のようにして合成することができる。ここで、 $R^{13}$ で表される置換芳香族基の置換基としては、例えばフッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のフッ素原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。

【化7】



(式中、 $Y^1$  および  $R^{13}$  は前記と同じ意味を表す。 $G^2$  は脱離基を表す。 $Ar^1$  は置換もしくは無置換のフェニル基を、 $Ar^2$  は水素原子、または置換もしくは無置換のフェニル基を表し、置換基としては低級アルキル基または低級アルコキシ基等が挙げられる。)

【0038】

上記合成方法(A)により得られる式(8)で表される化合物のうち式(9)で表される化合物について、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式(10)で表される化合物に導くことができる。

次いで、式(11)で表される化合物とパラジウム触媒を用いたカップリング反応により式(12)で表される化合物を合成することができる。

カップリング反応は、ナトリウム tert-ブチラート存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、またはテトラキス(トリフェニルフォスフィ

ン) パラジウム等の 0 価パラジウム触媒と 2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

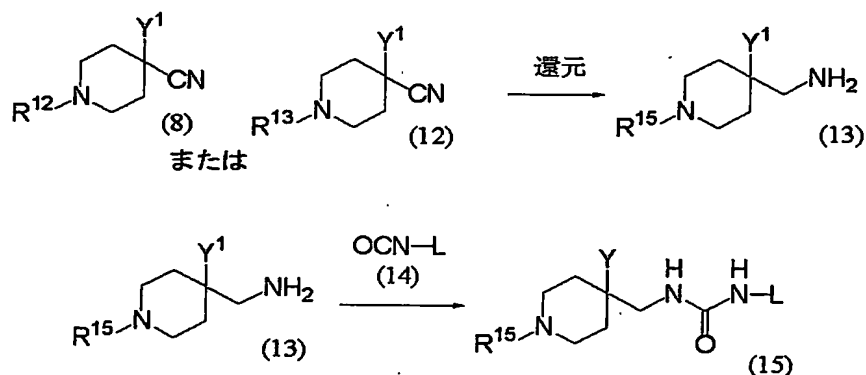
溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

脱離基  $G^2$  としてはヨウ素原子、臭素原子が好適である。

#### 【0039】

(C) 上記合成法 (A) および (B) により得られる式 (8) および (12) で表される化合物から、例えば次の方法により式 (15) で表される本発明の化合物を合成することができる。

#### 【化 8】



(式中、 $L$ 、 $Y$ 、 $Y^1$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  は前記と同じ意味を表す。 $R^{15}$  はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表し、これらの基の置換基としては、上記  $R^{12}$  について例示した基が挙げられる。)

#### 【0040】

上記の合成方法 (A) または (C) により得られた式 (8) または (12) で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、式 (13) で表される化合物に導くことができる。

次いで式 (13) で表される化合物を、通常は溶媒中で、式 (14) で表される化合物と、 $0^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ 、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応

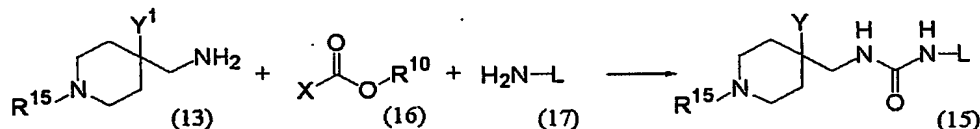
させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去を行うことにより式(15)で表される本発明化合物を好適に得ることができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

#### 【0041】

(D) また、以下の方法でも式(15)で表される本発明化合物を得ることができる。

#### 【化9】



(式中、L、Y、Y<sup>1</sup>、およびR<sup>15</sup>は前記と同じ意味を表す。Xは塩素原子または臭素原子を表す。R<sup>10</sup>は低級アルキル基もしくは置換されていてもよいフェニル基を表す。)

式(13)で表される化合物に、式(16)で表される化合物を0℃～80℃にて反応させカルバミン酸エステルとしたのち、更に式(17)で表される化合物と室温～溶媒の沸点までの温度、または室温～100℃にて反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去をすることによって式(15)で表される本発明化合物を得ることができる。

式(16)で表される化合物としては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニル、クロロ炭酸p-ニトロフェニル等を用いることができる。

反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でも

よく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

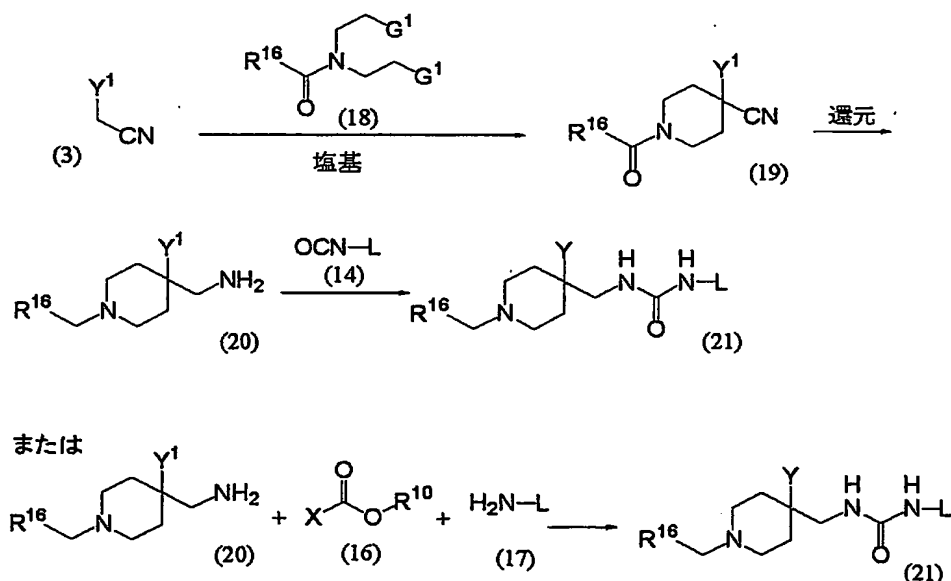
## 【0042】

また、同様な方法で、先に式(17)で表される化合物と式(16)で表される化合物を反応させた後、式(13)で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去をすることによっても式(15)で表される本発明の化合物を得ることができる。

## 【0043】

(E) 上記(A)～(D)に記載した方法とは別の方法として、例えば次の方法によっても本発明化合物を合成することができる。

## 【化10】



(式中、L、Y、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{G}^1$ 、X、および $\text{R}^{10}$ は前記と同じ意味を表す。 $\text{R}^1$ はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基



、または置換芳香族基を表し、これらの基の置換基としては、上記  $R^{12}$  について例示した基が挙げられる。)

## 【0044】

式(3)で表される化合物と1～2モル当量の式(18)で表される化合物を2～3モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(19)で表される化合物を得ることができる。

$G^1$  で表される脱離基としては塩素原子、臭素原子等が用いられる。

反応は通常、溶媒中で行うが、溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルスルホキド等を用いることができる。

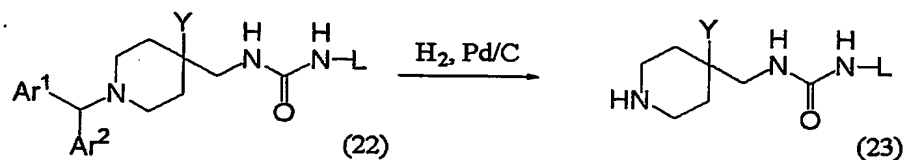
## 【0045】

このようにして得られる式(19)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等でニトリル基とアミド基を還元することにより、式(20)で表される化合物を得ることができる。次いで、前記合成法(C)または(D)に於いて式(13)で表される化合物から式(15)で表される化合物を合成する方法と同様にして、式(20)で表される化合物から式(21)で表される本発明化合物を合成することができる。

## 【0046】

(F) 上記の方法で得られた式(15)および(21)で表される化合物の内、式(22)で表される化合物は、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式(23)で表される化合物に導くことができる。

## 【化11】

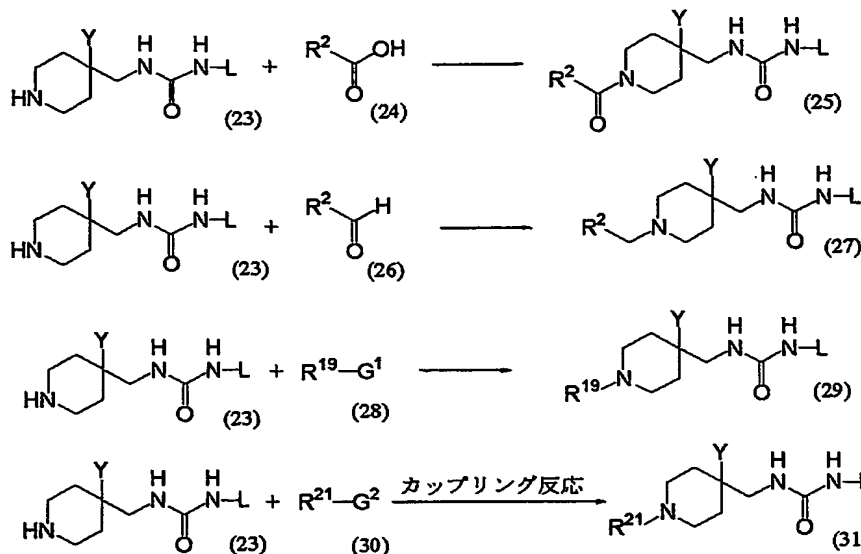


(式中、L、Y、 $Ar^1$ 、および  $Ar^2$  は前記と同じ意味を表す。)

## 【0047】

(G) このようにして得られる式 (23) で表される化合物から、以下の誘導体が合成できる。

【化 1 2】



(式中、L、 $G^1$ 、 $G^2$ 、Y、および $R^2$ は前記と同じ意味を表す。 $R^{19}$ はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。 $R^{21}$ は芳香族基または置換芳香族基を表す。)

【0048】

式 (23) で表される化合物と式 (24) で表される化合物を溶媒中、縮合剤を用いて  $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  にて縮合させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより式 (25) で表される化合物を得ることができる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル (DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (WSC) 等が用いられる。

また本反応は、式 (23) で表される化合物に対して 1～5 モル当量、好ましくは 1～3 モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の 3 級アミ

ン類またはピリジン等が適当である。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

また式(24)で表される化合物を一旦反応性誘導体に導いた後、溶媒中式(23)で表される化合物と、 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ~ $60^{\circ}\text{C}$ にて反応させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより式(25)で表される化合物を得ることもできる。

式(24)で表される化合物の反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸ブロマイド、酸無水物、若しくはメチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物などが用いられ、1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量の塩基を添加することより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類、ピリジンや、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類などが用いられる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

【0049】

また、式(23)で表される化合物を、1~5モル当量の式(26)で表され

る化合物とメタノール、エタノール等の低級アルコール中、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ にて $1\sim 5$ モル当量の還元剤で処理し、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(27)で表される化合物を合成することができる。還元剤としては、水素化ほう素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ )、シアノ水素化ほう素ナトリウム( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ )、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム( $\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$ )等を用いることで好適に行うことができる

【0050】

また、式(23)で表される化合物を溶媒中、式(28)で表される化合物と反応させ必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(29)で表される化合物を得ることができる。

反応は通常溶媒中 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 70^{\circ}\text{C}$ にて、必要に応じて塩基の存在下行うことができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等を用いることができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。

炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。

$G^1$ で表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基が用いられる。

【0051】

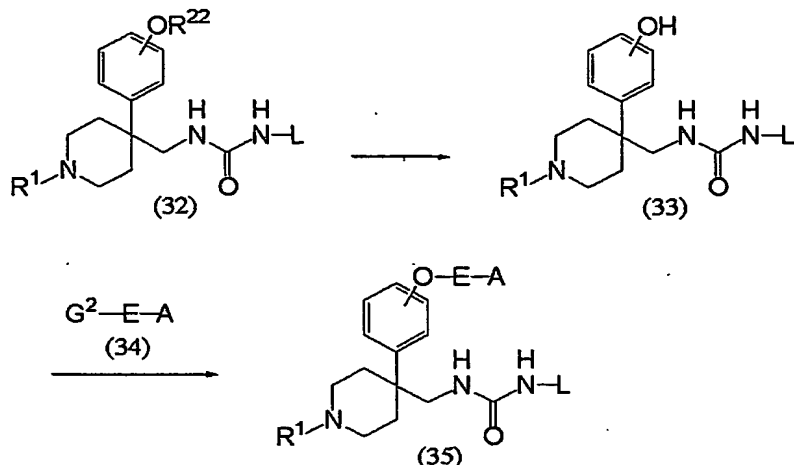
更に、式(10)で表される化合物から式(12)で表される化合物への変換と同様にして、式(23)で表される化合物を式(30)で表される化合物とカップリング反応させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(31)で表される化合物を得ることができる。

【0052】

(H) 基Yが置換されたフェニル基であって、当該置換基が式： $-\text{O}-\text{E}-\text{A}$ で表される基である化合物は、例えば以下のようにして合成できる。

上記各合成法により得られた化合物の内、下記式(32)で表される化合物からは、下記の反応により式(35)で表される化合物を合成することができる。

【化13】



(式中、L、 $G^2$ 、E、およびAは前記と同じ意味を表す。 $R^{22}$ はメチル基またはベンジル基を表す。 $R^1$ は前記Rの定義のうち水素原子以外の基を表す。)

【0053】

式(32)で表される化合物の保護基である $R^{22}$ を、文献(例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999))に記載されている方法で除去することにより式(33)で表される化合物を得ることができる。

次いで、溶媒中式(34)で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護を行うことにより、式(35)で表される化合物を得ることができる。

反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。

炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを加えることにより、収率が向上することがある。

G<sup>2</sup> で表される脱離基としては通常、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基が用いられる。

## 【 0 0 5 4 】

以上説明した各々の反応の原料は、公知化合物であるか、または公知化合物から当業者に公知の方法によりもしくはそれに準じて合成することができる。

前記製造方法により得られる各化合物は、慣用の分離手段である再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。

## 【 0 0 5 5 】

## 【実施例】

以下に参考例、実施例により本発明特許を更に詳細に説明するが本発明を何ら限定するものではない。

## 【 0 0 5 6 】

## 参考例 1

1-ベンゾイル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

水素化ナトリウム (1.36 g, 34 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 30 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (1.90 ml, 13.6 mmol) と N,N-ビス(2-クロロエチル) ベンズアミド (3.17 g, 13.6 mmol) のエーテル溶液 (10 ml) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した後、ヘキサンより晶析し表題化合物 2.26 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>): 1.95-2.21 (4H, brd), 3.28 (1H, brd), 3.54 (1H, brd), 3.85 (3H, s), 3.93 (1H, brd), 4.94 (1H, brd), 6.87-6.91 (1H, m), 7.01-7.0

7 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.43 (5H, s).

【 0 0 5 7 】

#### 参考例 2

[1-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (1.18 g, 31.2 mmol)のエーテル(50 ml)懸濁液に氷冷濃硫酸 (1.73 ml, 31.2 mmol)を加えた。1-ベンゾイル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (2.00 g, 6.24 mmol)のエーテル溶液(10 ml)を室温下加えて15分間攪拌した後2時間加熱還流した。アンモニア水を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物1.94 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.76-1.84 (2H, m), 2.16-2.25 (4H, m), 2.60-2.62 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.75-6.79 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.23-7.31 (6H, m).

【 0 0 5 8 】

#### 参考例 3

[1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミンの合成

[1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミン (200 mg, 0.675 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に三臭素化ホウ素 (0.058 ml, 0.609 mmol)を氷冷下10分間かけて滴下し、室温まで昇温したのち一晚攪拌した。反応液に氷冷下メタノールを加えたのち減圧留去した。エーテルを加えたのち、3N塩酸水で2回抽出し、水層をアンモニア水でアルカリ性にした。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物144 mgを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.80-1.88 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.59 (2H, s), 2.81-2.88 (2H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 6.57-6.60 (1H, m), 6.66-6.79 (3H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 9.24 (1H, brdm).

【 0 0 5 9 】

## 参考例 4

## 4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

水素化ナトリウム (1.79 g, 44.8 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 60 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (2.50 ml, 17.9 mmol) 及び 2-ブromoエチル tert-ブチルジメチルシリルエーテル (9.22 ml, 43.0 mmol) のエーテル溶液 (20 ml) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えたのちエーテルにより二回抽出し、有機層を水で三回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いで反応混合物をテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム (TBAF, 12.2 g, 46.5 mmol) を加え室温下一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 2.91 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.97-2.02 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.59 (2H, t,  $J = 5.13$ ), 6.87-7.03 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m).

【0060】

## 参考例 5-1

## 1-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリル (70 mg, 0.195 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.11 ml, 0.626 mmol) およびトリエチルアミン (0.080 ml, 0.626 mmol) を  $-30 \sim -20^\circ\text{C}$  下順次加えそのまま15分間攪拌した。 $-30 \sim -20^\circ\text{C}$  下4-フルオロアニリン (0.037 ml, 0.387 mmol) およびトリエチルアニリン (0.066 ml, 0.387 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し2時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下留去した。分



取薄層クロマトグラフィー（分取TLC）により精製し表題化合物53.5 mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.12-2.27 (4H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.72-3.78 (5H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.15 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

【0061】

#### 参考例 5-2

1-ベンズヒドリル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

参考例 5-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.08 (4H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.44-7.47 (4H, m).

【0062】

#### 参考例 6

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-ベンズヒドリル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (34.3 mg, 0.090 mmol)、酢酸 (0.005 ml, 0.090 mmol) と 10% 水酸化パラジウム (3.4 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下 3 時間攪拌した。セライトろ過したのち溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち酢酸エチルにより抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCを用いて精製し表題化合物 12.9 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.86-2.06 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m).

【0063】

#### 参考例 7

1-(3-ピリジル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 14.0 mg, 10 mol%) と 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP, 17.0 mg, 20 mol%) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 溶液に 3 - ヨードピリジン (34 mg, 0.166 mmol)、4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (30 mg, 0.139 mmol)、ナトリウム tert - ブチラート (47 mg, 0.417 mmol) を室温下加えた後、5時間加熱還流した。飽和食塩水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち減圧留去した。分取TLCを用いて精製し、表題化合物28.0 mgを油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー / 質量分析

m/z 294.1 (M+H)

保持時間: 0.22分, 2.86分

【0064】

#### 実施例 1 - 1

N - { [1 - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

2, 6 - ジイソプロピルイソシアネート (1.27 g, 6.25 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 溶液に室温下 [1 - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチルアミン (1.94 g, 6.25 mmol) を加えた。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し表題化合物 3.02 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (12H, brd), 1.78-1.81 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.31 (2H, d,  $J = 5.49$ ), 3.40 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.63 (1H, s), 6.53-6.62 (3H, m), 6.99 (1H, t,  $J = 7.32$ ), 7.07 (2H, d,  $J = 7.86$ ), 7.23-7.28 (7H, m).

【0065】

#### 実施例 1 - 2

N - { [1 - フェニル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 1 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06-1.14 (12H, brd), 1.85-1.94 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.70-3.79 (4H, m), 5.83 (1H, s), 6.55-6.63 (3H, m), 6.76-6.88 (3H, m), 6.99-7.30 (7H, m).

【0066】

## 実施例 2

N- { [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

50%(w/w)パラジウム／炭素 (200 mg) と N- { [1 - ベンジル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレア (2.02 g, 3.93 mmol) のメタノール (30 ml) 懸濁液を水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。10%塩酸／メタノール (2 ml) を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、エーテルより晶析し、表題化合物の塩酸塩 1.93g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.06 (12H, d,  $J = 6.75$ ), 1.90-2.04 (4H, brd), 2.74 (2H, brd), 2.97-3.06 (4H, brdm), 3.33 (2H, brd), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, brd), 6.83-6.96 (3H, brdm), 7.04-7.31 (4H, brdm), 7.47 (1H, brd).

【0067】

## 実施例 3

N- { [1 - アセチル - 4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [4 - (3 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - N' - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレア塩酸塩 (500 mg, 1.09 mmol) にアセチルクロライド (1.20 ml, 0.085 mmol) を氷冷下加えた後、トリエチルアミン (2.40 ml, 0.334 mmol) を加えて室温下2時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いで、エーテル／ヘキサン-から晶析し表題化合物 399 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (12H, brd), 1.65-1.76 (2H, brdm), 1.88-1.99 (2H, brdm), 2.03 (3H, s), 3.08-3.31 (6H, m), 3.54-3.91 (5H, m), 6.00 (1H, s), 6.57-6.67 (4H, m), 7.04-7.11 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m).

【 0 0 6 8 】

#### 実施例 4

N- { [ 1 - エチル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

水素化リチウムアルミニウム (16 mg, 0.430 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 懸濁液に N- { [ 1 - アセチル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレア (200 mg, 0.430 mmol) を室温下加えて一晩攪拌した。アンモニア水を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、分取用 TLC により精製し表題化合物を 45 mg 白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー / 質量分析

m/z 452.1 (M+H)

保持時間 : 3.63 分

【 0 0 6 9 】

#### 実施例 5 - 1

N- { [ 1 - メチル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

N- { [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレア (500 mg, 1.09 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に 37% ホルムアルデヒド水溶液 (176 mg, 2.17 mmol) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , 103 mg, 1.64 mmol) を氷冷下加えた後、室温まで昇温し 3 時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 481 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.07 (12H, brd), 1.97-2.14 (2H, brd), 2.40-2.56 (5H, brd), 2.83 (2H, brd), 3.05-3.14 (2H, m), 3.35 (2H, brd), 3.77 (3H, s), 5.9

0 (1H, brd), 6.54-6.74 (3H, brdm), 7.07-7.28 (5H, m).

【 0 0 7 0 】

#### 実施例 5 - 2

N- { [ 1 - ブチル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

実施例 5 - 1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 0.839 (3H, t,  $J = 7.14$ ), 1.06 (12H, d,  $J = 6.78$ ), 1.82 (2H, brd), 1.98 (2H, brd), 2.19 (4H, brd), 2.30 (2H, brd), 2.50 (2H, brd), 2.97-3.06 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.67 (1H, brd), 6.80-7.33 (8H, brd m).

【 0 0 7 1 】

#### 実施例 6 - 1

N- { [ 1 - フェニル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

[ 1 - フェニル - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチルアミン (300 g, 1.01 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液に tert-ブチル 3, 5 - ジイソプロピル - 4 - ( { [ ( 4 - ニトロフェニル ) オキシ ] カルボニル } アミノ ) フェニルカルバメート (486 mg, 1.06 mmol) を加え一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し表題化合物 522 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (CDCl $_3$ ) : 1.02-1.13 (12H, m), 1.55 (9H, s), 1.86-1.93 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 3.31-3.38 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.59-6.87 (7H, m), 7.04-7.26 (5H, m).

【 0 0 7 2 】

#### 実施例 6 - 2

N- { [ 1 - フェニル - 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル

] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例例 6-1 と同様にして [1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミンから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.04 (12H, d,  $J = 6.78$ ), 1.45 (9H, s), 1.89-2.01 (4H, brd), 2.95-3.04 (4H, m), 3.31 (2H, brd), 5.69 (1H, brd), 6.61-6.89 (6H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 9.09 (1H, brd), 9.28 (1H, s).

【0073】

#### 実施例 7-1

N- { [1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (188 mg, 0.306 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に 10% 塩酸/メタノール (0.40 ml) を加え、室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、ヘキサン/エーテルより晶析し表題化合物の塩酸塩 155 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.05 (12H, d,  $J = 6.78$ ), 2.28-2.32 (2H, brdm), 2.49-2.58 (2H, brdm), 2.98-3.07 (2H, m), 3.36-3.79 (9H, brdm), 6.17 (1H, brd), 6.78-7.11 (5H, m), 7.30-7.53 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m).

【0074】

#### 実施例 7-2

N- { [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 238-240°C

【0075】

## 実施例 7-3

N- { [1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 201-202℃

【0076】

## 実施例 7-4

N- { [1- (2-ヒドロキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 207-208℃

【0077】

## 実施例 8

N- { [1-フェニル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1-フェニル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (309 mg, 0.503 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に三臭化ホウ素 (0.143 ml, 1.51 mmol) を氷冷下に加え室温下3時間攪拌した。メタノールを加え反応を終了させた。次いで重曹水を加え反応溶液を中和したのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。ヘキサン/エーテルより晶析し表題化合物 180 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.02 (12H, brd), 1.90-2.00 (4H, brd), 2.87-2.40 (8H, m), 4.90 (2H, brd), 5.61 (1H, brd), 6.28 (2H, s), 6.61-7.18 (10H, brdm), 9.23 (1H, s).

## 【0078】

## 実施例 9

N- ( { 1-フェニル-4- [ 3- ( 3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン-4-イル } メチル) -N' - ( 4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [ 1-フェニル-4- ( 3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル ] メチル } -N' - ( 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (46.5 mg, 0.078 mmol) と炭酸カリウム (31.3 mg, 0.227 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 懸濁液を室温下30分間攪拌した後、3-ブロモプロピルベンジル エーテル (0.020 ml, 0.113 mmol) を加えて60℃まで昇温したのち4時間攪拌した。さらに3-ブロモプロピルベンジル エーテル (0.013 ml, 0.078 mmol) を室温下加えて60℃まで昇温したのち3時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより1回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。その反応混合物を10%塩酸/メタノール (20 ml) に溶解させ、50%(w/w)パラジウム/炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下2日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性にした後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCにより精製し表題化合物6.5 mg (15%) をアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 559.4 (M+H)

保持時間 : 2.84 分

## 【0079】

## 実施例 10

N- [ ( 1-フェニル-4- { 3- [ 3- ( 1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロポキシ] フェニル } ピペリジン-4-イル) メチル ] -N' - ( 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成



N- { [1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}-N'-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア (1.82 g, 2.96 mmol) と炭酸カリウム (1.23 g, 8.88 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 100 ml) 懸濁液を室温下30分間攪拌した後、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (1.19 g, 4.44 mmol) を加えて60℃まで昇温したのち4時間攪拌した。さらにN-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (793 mg, 2.96 mmol) を室温下加えて70℃まで昇温したのち4時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより1回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し表題化合物2.76 gをアモルファスとして得た。  
 $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.03 (12H, d,  $J = 6.39$ ), 1.45 (9H, s), 1.87-2.10 (6H, m), 2.94-3.03 (4H, m), 3.30-3.32 (2H, brd), 3.77 (2H, t,  $J = 6.60$ ), 5.67 (1H, brd), 6.68-6.73 (3H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.13-7.25 (6H, m), 7.79-7.86 (4H, m), 9.09 (1H, s).

【 0 0 8 0 】

## 実施例 1 1 - 1

N- { (1-フェニル-4- { 3- [3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルボニルアミノプロポキシ] フェニル} ピペリジン-4-イル)メチル}-N'-(4-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

N- [ (1-フェニル-4- { 3- [3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロポキシ] フェニル} ピペリジン-4-イル)メチル]-N'-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレア (2.76 g, 3.50 mmol) を30%メチルアミン/エタノール溶液 (50 ml) に溶解させ、室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応混合物 (250 mg, 0.380 mmol) を分け取りその反応混合物をジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) に溶解させた。3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 (34.6 mg, 0.270 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (WSC, 31.0 mg, 0.162 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt, 22.0 mg, 0.162 mmol)、トリエチルアミン (0

.045 ml, 0.324 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液を室温下一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で二回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で一回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCにより精製し精製物 (179mg, 61%) をアモルファスとして得た。精製物を10%塩酸/メタノール溶液に溶解し、一晩攪拌した。溶液を濃縮し、クロロホルム-酢酸エチルより晶析し、表題化合物の塩酸塩143 mgを白色結晶として得た。

融点: 197-198 °C

【0081】

#### 実施例 11-2

N- ( { 1-フェニル-4- [3- (3-シクロプロピルカルボニルアミノプロポキシ) フェニル] ピペリジン-4-イル } メチル ) -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 11-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 197-199°C

【0082】

#### 実施例 12-1

N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

(a) N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

4-ヒドロキシ-2- (2-ヒドロキシエチル) -2- (3-メトキシフェニル) ブタンニトリル (70 mg, 0.195 mmol) アセトニトリル (6 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.11 ml, 0.626 mmol) およびトリエチルアミン (0.080 ml, 0.626 mmol) を -30~-20°C 下順次加えそのまま15分間攪拌した。-30~-20°C 下 m-アニシジン (0.043 ml, 0.387 mmol) およびトリエチルアミン (0.066 ml, 0.387 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し2時間攪拌した。

水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去した。水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.639 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 5 ml) 懸濁液に氷冷下濃硫酸 (0.018 ml, 0.639 mmol) を加え室温まで昇温し30分間攪拌した。ついで反応混合物のTHF (1 ml) 溶液を室温下加え3時間攪拌した。室温下ゆっくりアンモニア水を加え反応を終了した後、セライトろ過した。反応溶液を留去した後、テトラヒドロフラン (THF, 6 ml) に溶解し、tert-ブチル 3, 5-ジイソプロピル-4-({[(4-ニトロフェニル) オキシ] カルボニル} アミノ) フェニルカルバメート (93 mg, 0.204 mmol) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で3回洗浄した。硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去した。分取TLCにより精製し表題化合物50.1 mgをアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 645.4 (M+H) :

保持時間 : 3.99 分

(b) N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (50.6 mg, 0.0785 mmol) を10% 塩酸／メタノール (10 ml) に溶解し、一晩攪拌した。溶液を濃縮し、酢酸エチルより晶析し、表題化合物の塩酸塩31.8 mgを白色結晶として得た。

融点 : 194-195 °C

【 0 0 8 3 】

実施例 1 2 - 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 1 2 - 2

N- { [1- (3-メチルフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)

ル) ウレアの合成

融点: 204-205 °C

実施例 1 2 - 3

N- { [1- (3-フルオロフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 182-183 °C

実施例 1 2 - 4

N- { [1- (3-トリフルオロメチルフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 184-185 °C

実施例 1 2 - 5

N- { [1- (2, 5-ジメトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 210-212 °C

実施例 1 2 - 6

N- { [1- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 200-201 °C

実施例 1 2 - 7

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (3-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 200-201 °C

実施例 1 2 - 8

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-トリフルオロメチルフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

ル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 199-200 °C

実施例 1 2 - 9

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4-フェニルピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 209-210 °C

実施例 1 2 - 1 0

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 214-215 °C

実施例 1 2 - 1 1

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ベンジルオキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: mp 198-200 °C

実施例 1 2 - 1 2

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 114-116 °C

実施例 1 2 - 1 3

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 207-209

実施例 1 2 - 1 4

N- { [ 1 - ( 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

融点 : 202-203℃

#### 実施例 1 2 - 1 5

N- { [ 1 - ( 5 - メチル - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

融点 : 216-217℃

【 0 0 8 4 】

#### 実施例 1 3

N- { [ 1 - ( 3 - ピリジル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

参考例 2 - 2、実施例 6、実施例 7 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 184-185 °C

【 0 0 8 5 】

#### 実施例 1 4

参考例 7、実施例 1 3 と同様にして以下の化合物を合成した。

##### 実施例 1 4 - 1

N- { [ 1 - ( 4 - ピリジル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

融点 : 197-198℃

##### 実施例 1 4 - 2

N- { [ 1 - ( 2 - ピリジル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 4 - イル ] メチル } - N' - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

融点：197-198℃

【0086】

実施例 15-1

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ペンジルオキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (405 mg, 0.562 mmol) とパラジウム/炭素 (40 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下室温で6時間攪拌した。セライトろ過したのち溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物293 mgをアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 631.7 (M+H)

保持時間：3.12 分

【0087】

実施例 15-2

N- { [1- (2-ヒドロキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 15-1 と同様にして、表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 721.3 (M+H)

保持時間：4.15 分

【0088】

実施例 16-1

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ブトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (50 mg, 0.0793 mmol) と炭酸セシウム (32.9 mg, 0.238 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液に 1-ヨードブタン (0.014 ml, 0.119 mmol) を室温下加えて 50 °C まで昇温したのち 3 時間攪拌した。更に、炭酸カリウム (87.0 mg, 0.63 mmol) と 1-ヨードブタン (0.028 ml, 0.238 mmol) を加えたのち 3 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物を 4N 塩酸/ジオキサン (5 ml) に溶解させ室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルより晶析し表題化合物の塩酸塩 35.2 mg を白色結晶として得た。

融点: 192-193°C

【0089】

#### 実施例 16-2

N- { [1- (2-ブトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 193-194°C

【0090】

#### 実施例 17

N- { [1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

水素化リチウムアルミニウム (52.0 mg, 1.39 mmol) の エーテル (20 ml) 懸濁液に 1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (184 mg, 0.462 mmol) のエーテル (15 ml) 溶液を室温下加えた後、3 時間加熱還流した。室温下ゆっくりアンモニア水を加え反応を終了した後、セライトろ過した。反応溶液を留去した後、テトラヒドロ



フラン (THF, 10 ml) に溶解し tert-ブチル 3, 5-ジイソプロピル-4- ( { [ (4-ニトロフェニル) オキシ] カルボニル } アミノ ) フェニルカルバメート (196 mg, 0.426 mmol) を室温下加えた3時間攪拌した後、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和炭酸カリウム水溶液で4回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物246 mgをアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) : 1.02(12H, d,  $J = 6.60$ ), 1.98-2.07 (4H, m), 2.94-2.99 (4H, m), 3.16 (2H, brdm), 3.76(3H, s), 5.09(2H, s), 5.63 (1H, brd.), 6.84-7.45 (17H, m), 9.09 (1H, brd.).

【0091】

#### 実施例 18-1

N- ( { 1- [ 2- ( 3-ヒドロキシプロポキシ ) フェニル ] - 4- ( 3-メトキシフェニル ) ピペリジン-4-イル } メチル ) -N'- ( 4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル ) ウレアの合成

N- { [ 1- ( 2-ヒドロキシフェニル ) - 4- ( 3-メトキシフェニル ) ピペリジン-4-イル ] メチル } -N'- ( 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル ) ウレア (30 mg, 0.0476 mmol) と炭酸カリウム (33 mg, 0.238 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液に 3-ブromopropyl アセテート (34 mg, 0.190 mmol) を室温下加えて55℃まで昇温したのち5時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物をメタノール (5 ml) / 水 (1 ml) に溶解させ炭酸カリウム (80 mg, 0.579 mmol) を室温下加えそのまま3時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物を4N塩酸/ジオキサン (5 ml) に溶解し一晩攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルから晶析し、表題化合物の塩酸塩14.3 mgを白色結晶として得た。

融点：188-189℃

【0092】

実施例 18-2

N-（{1-（2-メトキシフェニル）-4-[3-（3-ヒドロキシプロポキシ）フェニル]ピペリジン-4-イル}メチル）-N'-（4-アミノ-2,6-ジイソプロピルフェニル）ウレアの合成

実施例 18-1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：203-205℃

【0093】

以上の実施例、参考例の項に保持時間を記載した高速液体クロマトグラフィー分析の実施条件は以下の通りである。

カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ（ODS）、孔径5 $\mu$ m、粒径12nm、カラム長50mm、カラム内径4.6mm（商品名YMC CombiScreen ODS-A（S-5 $\mu$ m, 12nm）50x4.6mm（株式会社ワイエムシイ））

流速：3.5ml/min

測定波長：220nm

移動層：A液；0.05%トリフルオロ酢酸水溶液

B液；0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

タイムプログラム：

ステップ	時間（分）	A液：B液
1	0.0 - 0.5	90：10
2	0.5 - 4.2	90：10 → 1：99
3	4.2 - 4.4	1：99 → 99：1

【0094】

【発明の効果】

本発明化合物のACAT阻害活性の評価は以下の方法で実施される。

試験例

1. ヒト結腸腺癌由来Caco-2細胞を用いたACAT阻害活性の測定

Caco-2細胞を用いたACAT活性の測定は文献（J. Lipid. Research,

28, 1057-1066, 1987, Jpn. J. Pharmacol., 68, 191-199, 1995)に準じた方法で、放射活性体の〔1-<sup>3</sup>H〕オレイン酸を基質として、生成したラベル化コレステロールオリエイトの放射活性より酵素活性を算出した。得られた結果を表1に示す。

【表1】

被験化合物 (実施例No.)	A C A T阻害率 (%) 化合物濃度 500nM
1 1 - 1	5 7
1 2 - 2	5 9
1 2 - 3	6 3

## 【0095】

## 2. ラット腹腔内由来マクロファージにおけるA C A T阻害活性の測定

ラット腹腔内由来マクロファージは文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載の方法に従って調製した。A C A T活性は、上記文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載された方法に準じた方法で、放射活性体の〔9、10-<sup>3</sup>H〕オレイン酸と文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1213, 127-134, 1994) に記載の方法に従って再構成したりポソーム中に含まれる外因性のコレステロールを用いて生成したラベル化コレステリルオリエイトの放射活性により酵素活性を算出した。得られた結果を表2に示す。

【表2】

被験化合物 (実施例No.)	A C A T阻害率 (%) 化合物濃度 500nM
1 1 - 1	9 9

1 2 - 2      9 9

1 2 - 3      9 9

---

【 0 0 9 6 】

本発明のピペリジン誘導体またはその酸付加塩はヒト結腸腺癌由来C a c o - 2細胞およびラット腹腔内由来マクロファージにおいてA C A T活性を強力に阻害する。従って、血中脂質低下剤としてのみならず、動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防、治療に有用である。

【書類名】

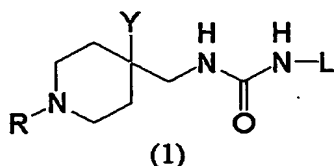
要約書

【要約】

【課題】 ACAT阻害活性を有し、高脂血症や動脈硬化等の治療剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



〔式中、Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。Yはアリール基または置換アリール基を表す。Rは、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、置換芳香族基、または式： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$  ( $\text{R}^2$ は、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。)で表される基を表す。〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【選択図】 なし。

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 1 2 4 3 1 1
受付番号	5 0 2 0 0 6 1 0 5 4 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 4 月 2 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 4月25日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名 住友製薬株式会社